

MACHINE-ASSISTED TRANSLATION (MAT):

(19)【発行国】 日本国特許庁 (J P)	(19)[ISSUING COUNTRY] Japan Patent Office (JP)
(12)【公報種別】 公開特許公報 (A)	(12)[GAZETTE CATEGORY] Laid-open Kokai Patent (A)
(11)【公開番号】 特開平 6-80688	(11)[KOKAI NUMBER] Unexamined Japanese Patent Heisei 6-80688
(43)【公開日】 平成 6 年 (1 9 9 4) 3 月 2 2 日	(43)[DATE OF FIRST PUBLICATION] March 22, Heisei 6 (1994. 3.22)
(54)【発明の名称】 4' - メチルヌクレオシド誘導体	(54)[TITLE OF THE INVENTION] 4'-methyl nucleoside derivative
(51)【国際特許分類第 5 版】 C07H 19/06 A61K 31/505 9360-4C 31/52 9360-4C 31/70 8314-4C C07D405/04 8829-4C 473/18 473/30 473/34	(51)[IPC 5] C07H 19/06 A61K 31/505 9360-4C 31/52 ADU 9360-4C ADU ADY 31/70 ADY 8314-4C C07D405/04 239 8829-4C 239 473/18 473/30 473/34

C07H 19/10

19/16

19/20

C07H 19/10

19/16

19/20

【審査請求】 未請求

[REQUEST FOR EXAMINATION] No

【請求項の数】 9

[NUMBER OF CLAIMS] 9

【全頁数】 9

[NUMBER OF PAGES] 9

(21) 【出願番号】

特願平 4-258847

(21)[APPLICATION NUMBER]

Japanese Patent Application Heisei 4-258847

(22) 【出願日】

平成 4 年 (1 9 9 2) 9 月 3 日

(22)[DATE OF FILING]

September 3, Heisei 4 (1992. 9.3)

【新規性喪失の例外の表示】

特許法第 3 0 条第 1 項適用申請
有り 平成 4 年 3 月 5 日 社団
法人日本農芸化学会発行の「日
本農芸化学会誌第 6 6 巻第 3 号
1 9 9 2 年度大会講演要旨集」
に発表

[EXCEPTION TO LOSS OF NOVELTY]

Filed in application of Patent Law Section 30 (1)
March 5, Heisei 4 It announces to "the
convention proceedings in the journal of the
Japan Society for Bioscience, Biotechnology,
and Agrochemistry Volume 66 No. 3 1992
fiscal year" of Japan Society for Bioscience,
Biotechnology, and Agrochemistry issue.

(71) 【出願人】

(71)[PATENTEE/ASSIGNEE]

【識別番号】

000000055

[ID CODE]

000000055

【氏名又は名称】

アサヒビール株式会社

[NAME OR APPELLATION]

Asahi Breweries, Ltd.

【住所又は居所】

東京都中央区京橋 3 丁目 7 番 1
号

[ADDRESS OR DOMICILE]

(72) 【発明者】**(72)[INVENTOR]****【氏名】**

和賀 俊明

[NAME OR APPELLATION]

Waga, Toshiaki

【住所又は居所】東京都大田区大森北 2 - 1 3 -
1 アサヒビール株式会社応用
技術研究所内**[ADDRESS OR DOMICILE]****(72) 【発明者】****(72)[INVENTOR]****【氏名】**

西崎 知子

[NAME OR APPELLATION]

Nishizaki, Tomoko

【住所又は居所】宮城県仙台市青葉区北山 1 - 1
- 1 5**[ADDRESS OR DOMICILE]****(72) 【発明者】****(72)[INVENTOR]****【氏名】**

大類 洋

[NAME OR APPELLATION]

Orui, Hiroshi

【住所又は居所】宮城県仙台市宮城野区小田原山
本丁 5 - 2 - 9 0 1**[ADDRESS OR DOMICILE]****(72) 【発明者】****(72)[INVENTOR]****【氏名】**

目黒 熙

[NAME OR APPELLATION]

Meguro, Hiromu

【住所又は居所】

宮城県仙台市宮城野区鶴ヶ谷 1

[ADDRESS OR DOMICILE]

- 1 4 - 3

(74) 【代理人】

(74)[AGENT]

【弁理士】

[PATENT ATTORNEY]

【氏名又は名称】

[NAME OR APPELLATION]

舟橋 榮子

Funabashi, Eiko

(57) 【要約】

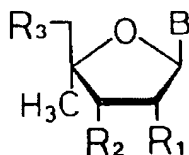
(57)[ABSTRACT OF THE DISCLOSURE]

(修正有)

(Amendments Included)

【構成】 下記式

[CONSTITUTION] 4'-methyl nucleoside derivative which is the compound expressed by the following formula and its pharmacologically acceptable ester, ether, and salts.



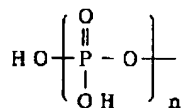
【式中、Bは、アデニン、グアニン、チミン、ウラシル、シトシン、ヒポキサンチン、キサンチン、5-メチルシトシン、4-エトキシ-5-メチル-2-オキソピリミジン、4-イソプロポキシ-5-メチル-2-オキソピリミジン、または、5-メチル-2-オキソピリミジンであり、R₁およびR₂は、同一かまたは異なり、そしてそれぞれヒドロキシ基、または水素であるか、または一緒になって結

[In the Formula, B is adenine, guanine, thymine, uracil, cytosine, hypoxanthine, xanthine, 5-methyl cytosine, 4-ethoxy-5-methyl-2-oxo pyrimidine, 4-isopropoxy-5-methyl-2-oxo pyrimidine, or 5-methyl-2-oxo pyrimidine.

R₁ and R₂ are the same or different, and is each a hydroxyl group or hydrogen, or shows a connection becoming together,

R₃ is the following formula.

合を示し、 R_3 は



n は0, 1または3である] で n is 0, 1, or 3]
 表される化合物及びその薬学的
 に許容されるエステル、エーテ
 ル及び塩類である4'-メチル
 ヌクレオシド誘導体。

【効果】

上記化合物は、抗ウィルス剤と
 しての可能性、さらに抗腫瘍活
 性が期待される。

[ADVANTAGE]

The above-mentioned compound is expected to
 be the possibility as an antiviral agent and
 further, antitumor activity.

【特許請求の範囲】

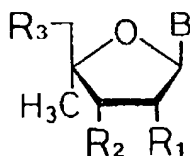
[CLAIMS]

【請求項1】 一般式 (I)

[CLAIM 1] General formula (I)

【化1】

[FORMULA 1]



[式中、Bは、アデニン、グア
 ニン、チミン、ウラシル、シト
 シン、ヒポキサンチン、キサン
 チン、5-メチルシトシン、4
 -エトキシ-5-メチル-2-
 オキソピリミジン、4-イソプ

[In the Formula, B is adenine, guanine,
 thymine, uracil, cytosine, hypoxanthine,
 xanthine, 5-methyl cytosine, 4-ethoxy-
 5-methyl-2-oxo pyrimidine, 4-isopropoxy-
 5-methyl-2-oxo pyrimidine, or 5-methyl-2-oxo
 pyrimidine.

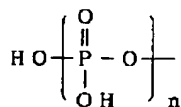
ロポキシ-5-メチル-2-オキソピリミジン、または、5-メチル-2-オキソピリミジンであり、

R₁ および R₂ は、同一かまたは異なり、そしてそれぞれヒドロキシ基、または水素であるか、または一緒になって結合を示し、R₃ は、

R₁ and R₂ are the same or different, and is each a hydroxyl group or hydrogen, or shows a connection becoming together, R₃ is the following formula.

【化 2】

[FORMULA 2]



(式中、nは0、1または3である) で表される化合物及びその薬学的に許容されるエステル、エーテル及び塩類である 4'-メチルヌクレオシド誘導体。

(n is 0, 1, or 3 in the Formula)],

4'-methyl nucleoside derivative which is the compound expressed by the above and its pharmacologically acceptable ester, ether, and salts.

【請求項 2】

R₁、R₂ および R₃ がヒドロキシ基である請求項 1 記載の 4'-メチルヌクレオシド誘導体。

[CLAIM 2]

4'-methyl nucleoside derivative of Claim 1 in which R₁, R₂, and R₃ are hydroxyl groups.

【請求項 3】

R₁ が水素であり、R₂ および R₃ がヒドロキシ基である請求項 1 記載の 4'-メチルヌクレオシド誘導体。

[CLAIM 3]

4'-methyl nucleoside derivative of Claim 1 in which R₁ is hydrogen, and R₂ and R₃ are hydroxyl groups.

【請求項 4】

[CLAIM 4]

R₁ および R₂ が水素であり、R₃ がヒドロキシ基である請求項 1 記載の 4'-メチルヌクレオシド誘導体。 4'-methyl nucleoside derivative of Claim 1 in which R₁ and R₂ are hydrogen and R₃ is a hydroxyl group.

【請求項 5】

R₁ および R₂ が一緒になって結合を示し、R₃ がヒドロキシ基である請求項 1 記載の 4'-メチルヌクレオシド誘導体。

[CLAIM 5]

4'-methyl nucleoside derivative of Claim 1 in which R₁ and R₂ shows a connection becoming together, and R₃ is a hydroxyl group.

【請求項 6】

4'-メチルアデノシン、
4'-メチルグアノシン、
4'-メチル-β-D-リボフラ
ノシルチミン、
4'-メチルウリジン、

[CLAIM 6]

4'-methyl adenosine, 4'-methyl guanosine,
4'-methyl- (beta)-D-ribofuranosyl thymine,
4'-methyl uridine,

4'-メチルシチジン、
2'-デオキシ-4'-メチルアデ
ノシン、
4'-メチルチミジン、
2', 3'-ジデヒドロ-3'-デオキ
シ-4'-メチルチミジン

4'-methyl cytidine, 2'-deoxy- 4'-methyl
adenosine, 4'-methyl thymidine, 2', 3'- dihydro-
3'- deoxy- 4'-methyl thymidine

のいずれかである請求項 1 記載の 4'-メチルヌクレオシド誘導体。 4'-methyl nucleoside derivative of Claim 1 which is either of the above.

【請求項 7】

活性物質として請求項 1 ないし 6 のいずれか 1 項に記載の 4'-メチルヌクレオシド誘導体を、場合により 1 種またはそれ以上の不活性担体及び／または希釈剤とともに含む医薬組成

[CLAIM 7]

The pharmaceutical composition which contains the 4'-methyl nucleoside derivative of any one of claims 1 thru/or 6 by a case as an active substance with a 1 type or 2 or more of inactive holder and/or the dilution agent.

物。

【請求項 8】

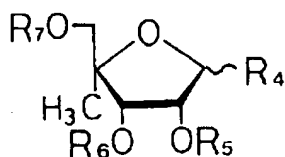
一般式 (II)

[CLAIM 8]

General formula (II)

【化 3】

[FORMULA 3]



〔式中、 R_4 は、アシルオキシ基またはハロゲンであり、 R_5 、 R_6 および R_7 は、同一かまたは異なり適当なヒドロキシ基の保護基である〕で示される糖と、核酸塩基またはアシル基で保護された核酸塩基を、シリル化体経由で、またはそのまま反応させ、必要ならばヒドロキシ基の保護基を除去し、さらに必要ならば公知の方法によりデオキシ化体、2重結合体、リン酸化体への誘導を包含する請求項 1 記載の 4'-メチルヌクレオシド誘導体の製造方法。

[In the Formula, R_4 is an acyloxy group or halogen. R_5 , R_6 , and R_7 are the saccharide which is the same or different and is shown by] which is the protecting group of a suitable hydroxyl group, and the nucleic acid base protected by the nucleic acid base or an acyl group, it is the silylating body course or makes it react as it is.

If required, it will remove the protecting group of a hydroxyl group, furthermore, the manufacturing method of the 4'-methyl nucleoside derivative of Claim 1 which includes a derivative on the deoxy-ized body, the double-bond body, and the phosphorylation body by the method of public knowledge if required.

【請求項 9】

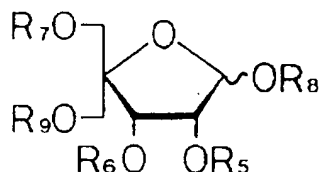
請求項 8 に記載の一般式 (II) の化合物を製造する方法であって、一般式(III)

[CLAIM 9]

It is the method of manufacturing the compound of General formula (II) of Claim 8, it deoxy-izes the compound of General formula (III)

【化 4】

[FORMULA 4]



〔式中、 R_5 、 R_6 、 R_7 および R_8 は、同一かまたは異なり適当なヒドロキシ基の保護基であり、 R_9 は、適当なヒドロキシ基の保護基かまたは水素である〕の化合物を、 R_9 が水素である場合、公知の方法によりデオキシ化するか、または、 R_9 が適当なヒドロキシ基の保護基である場合、 R_9 のみを選択的に脱保護し、デオキシ化することを特徴とする製造方法。

[In the Formula, R_5 , R_6 , R_7 , and R_8 are the same or different, and are the protecting group of a suitable hydroxyl group, R_9 is suitable protecting group of a hydroxyl group or hydrogen] by the method of public knowledge when R_9 is hydrogen, or it de-protects and deoxy-izes only R_9 selectively when R_9 is the protecting group of a suitable hydroxyl group. The manufacturing method characterized by the above-mentioned.

【発明の詳細な説明】
[DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION]
【0001】
[0001]
【産業上の利用分野】

本発明は、抗ウイルス剤としての可能性、さらに抗腫瘍活性も期待される 4'-メチルヌクレオシド誘導体に関する。

[INDUSTRIAL APPLICATION]

This invention relates to the possibility as an antiviral agent, and the 4'-methyl nucleoside derivative with which antitumor activity is also anticipated further.

【0002】
[0002]
【従来の技術】

ウイルスは、以前から人類にとって厄介で壊滅的な感染症の原

[PRIOR ART]

It is known that a virus is the cause of the infectious disease troublesome and destructive

因であることが知られてきた。近年、このパターンは、後天性免疫不全症候群（AIDS）により代表されている。AIDSは、AIDSウイルス（HIV）による疾患で、現在、欧米諸国やアフリカを中心に世界中において重大な社会問題となっている。また、その患者数が今もなお増加傾向にあることは、その治療法や予防法の確立が、現代医療の直面する最も重要、かつ緊急な課題といっても過言ではない。現在、AIDSに対して有効な治療法は確立されていないが、その対策が種々検討されている。

【0003】

即ち、1) 抗HIV剤による治療、2) 免疫増強剤による治療、3) ワクチンの開発であり、1) の範疇に属するヌクレオシド誘導体、アジドチミジン（AZT、EP 86307071.0）やDDC（2', 3'-ジデオキシシチジン、PCT/US 86/01826）がすでに認可、臨床使用されている。しかし、AZTは骨髄抑制にともなう重篤な貧血を引き起こすこと、生物学的利用率が低く4時間ごとに服用しなければならないこと、また、DDCはAZTよりも強力であるが、非常に毒性が強く、しばしば重度の末梢

for human beings for a long time.

In recent years, this pattern is represented by the acquired immune deficiency syndrome (AIDS).

AIDS is the illness by an AIDS virus (HIV), and constitutes a serious social problem all over the world centering on Western countries or Africa now.

Moreover, it is not an overstatement that the patient load is still increasing in addition, even if establishment of the cure and prevention method calls it the most important and emergency problem which a present age medical treatment confronts.

Now, the effective cure is not established to AIDS.

However, the measures are worked on variously.

[0003]

Namely, the treatment by 1 anti-HIV agent, 2) Treatment by immunostimulant, 3) It is development of the vaccine.

It is approved and clinical use of the nucleoside derivative and azidothymidine (AZT, EP 86307071.0) which belong under the category of 1), or DDC (2', 3'- dideoxycytidine, PCT/US 86/01826) has already been carried out.

However, that AZT causes the critical ischemia accompanying bone-marrow control, biological availability's having to take every 4 hours low, and DDC are more powerful than AZT.

However, toxicity is very strong and it has the disadvantage which often induces severe peripheral neuropathy.

It follows, furthermore, development of the high

神経障害を誘発する欠点を持っている。従って、さらに選択毒性の高い新しい抗HIV剤の開発は、緊急の課題であり世界各国で激しい開発競争が繰り広げられている。

new anti-HIV agent of a selective toxicity is an emergency problem, and an intense development competition is developed in every country in the world.

【0004】

[0004]

【発明が解決しようとする課題】

AZTが抗HIV剤として開発されて以来、数多くのヌクレオシド誘導体が合成され、それらの活性が検討されてきた。特にヌクレオシドの糖部分を変換した化合物に焦点を当てると、その置換位置は、糖の2', 3', 5'位に集中しており、4'位修飾ヌクレオシドはあまり報告されていない。そこで本発明者らは、糖の4'位をメチル基で置換した4'-メチルヌクレオシド誘導体を合成した。本化合物は前述のような抗HIV剤となる可能性があり、また、糖の4'位を修飾していることにより、ウィルスの増殖に必須であるS-アデノシル-L-ホモシステイン加水分解酵素を阻害すると考えられ、HIV以外の抗ウイルス剤としての可能性、さらに抗腫瘍活性も秘めている。

[PROBLEM TO BE SOLVED BY THE INVENTION]

Since AZT was developed as an anti-HIV agent, many nucleoside derivative has been compounded, those activity has been examined.

If a focus is applied to the compound which converted particularly the saccharide part of a nucleoside, it will concentrate the substitution position on 2' of saccharide, 3',5'-position, the 4'-position modification nucleoside is seldom reported.

Then, the present inventors compounded the 4'-methyl nucleoside derivative which substituted 4'-position of saccharide by the methyl group.

This compound may constitute the above anti-HIV agents.

Moreover, it is thought by modifying 4'-position of saccharide that it obstructs an indispensable S-adenosyl-L- homocysteine hydrolase to multiplication of a virus, it also has the possibility as antiviral agents other than HIV and further, antitumor activity.

【0005】

[0005]

【課題を解決するための手段】

[MEANS TO SOLVE THE PROBLEM]

本発明は、4'-メチルヌクレオシド誘導体、すなわち、一般式 (I)

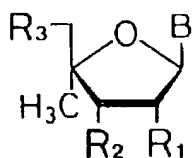
This invention is the 4'-methyl nucleoside derivative, namely, general formula (I)

【0006】

[0006]

【化5】

[FORMULA 5]



【0007】

[0007]

〔式中、Bは、アニデン、グアニン、チミン、ウラシル、シトシン、ヒポキサンチン、キサンチン、5-メチルシトシン、4-エトキシ-5-メチル-2-オキソピリミジン、4-イソプロポキシ-5-メチル-2-オキソピリミジン、または、5-メチル-2-オキソピリミジンであり、R₁およびR₂は、同一かまたは異なり、そしてそれぞれヒドロキシ基、または水素であるか、または一緒になって結合を示し、R₃は、

[In the Formula, B is anidine, guanine, the thymine, the uracil, the cytosine, the hypoxanthine, the xanthine, 5-methyl cytosine, the 4-ethoxy- 5-methyl-2-oxo pyrimidine, the 4-isopropoxy- 5-methyl-2-oxo pyrimidine, or the 5-methyl-2-oxo pyrimidine.

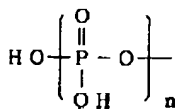
R₁ and R₂ are the same or different, and it is each a hydroxyl group or hydrogen, or it becomes together and a connection is shown, R₃,

【0008】

[0008]

【化6】

[FORMULA 6]



【0009】

(式中、は0、1または3である)である]で表される化合物、及びその薬学的に許容されるエステル、エーテル及び塩類から成る4'-メチルヌクレオシド誘導体である。本発明の化合物のより好ましい特定の一例は、次の1～4で示される化合物とその薬学的に許容される塩である。

1. 一般式(I)の式中、 R_1 、 R_2 および R_3 がヒドロキシ基である化合物。
2. 一般式(I)の式中、 R_1 が水素であり、 R_2 および R_3 がヒドロキシ基である化合物。
3. 一般式(I)の式中、 R_1 および R_2 が水素であり、 R_3 がヒドロキシ基である化合物。

4. 一般式(I)の式中、 R_1 および R_2 が一緒になって結合を示し、 R_3 がヒドロキシ基である化合物。

【0010】

さらに、これらのグループの代表的な化合物としては、4'-メチルアデノシン、4'-メチルグアノシン、4'-メチルβ-D

[0009]

It is the 4'-methyl nucleoside derivative which constitutes of the compound expressed with the above (in the Formula, 0, 1, or 3) and its pharmacologically acceptable ester, ether, and salts.

More preferable specific examples of the compound of this invention are the compound shown by the following 1-4, and its pharmacologically acceptable salt.

1. Compound of general formula (I) in which R_1 , R_2 , and R_3 are hydroxyl groups in the Formula.
2. Compound of general formula (I) in which R_1 is hydrogen and R_2 and R_3 are hydroxyl groups in the Formula.
3. Compound of general formula (I) in which R_1 and R_2 are hydrogen and R_3 is a hydroxyl group in the Formula.

4. Compound of general formula (I) in which R_1 and R_2 show connection becoming together and R_3 is a hydroxyl group in the Formula.

[0010]

Furthermore, as a typical compound of these groups, it can mention, 4'-methyl adenosine, the 4'-methyl guanosine and 4'-methyl-(beta)-D-ribofuranosyl thymine, the 4'-methyl

ーリボフラノシルチミン、4'-メチルウリジン、4'-メチルシチジン、2'-デオキシ-4'-メチルアデノシン、4'-メチルチミジン、2', 3'-ジデヒドロ-3'-デオキシ-4'-メチルチミジンなどと、その薬学的に許容される塩を挙げることができる。

uridine and 4'-methyl cytidine, the 2'-deoxy-4'-methyl adenosine, the 4'-methyl thymidine, 2',3'-dihydro-3'-deoxy-4'-methyl thymidine, etc. and its pharmacologically acceptable salt.

【0011】

本発明の新規な 4'-メチルヌクレオシド誘導体は、不斉炭素有し、 β -D-もしくは α -L-形態を含む光学活性体またはラセミ体として製造される。特記しない限り、この明細書に記載されている化合物は、すべて β -フラノシル立体配置である。しかしながら、この明細書における主発明の範囲は、この形態に限定されるものではなく、対象化合物の全ての光学異性体及びその混合物を包含することができる。

【0011】

New 4'-methyl nucleoside derivative of this invention has an asymmetric carbon, it manufactures as an optically active substance including (beta)-D- or the (alpha)-L- form, or a racemic body.

Unless it mentions specially, all the compounds described by this specification are (beta)-furanosyl configuration.

However, the range of the main patent in this specification is not limited to this form, and can include all the optical isomers of an object compound, and the blend of those.

【0012】

本発明の化合物 (I) は医薬として用いる場合、遊離の形で用いることができるほか、薬学的に許容されるエステル、エーテル及び塩の形で使用することもできる。薬学的に許容されるエステル及びエーテルは、一般式 (I) 中の酸素または窒素原子に、例えば基-C(=O)-W (式中、Wは1から20個の炭素原

【0012】

When using as a pharmaceutical, it can use the compound (I) of this invention with a free form, and also it can also use it by pharmacologically acceptable ester, ether, and a salt form.

Pharmacologically acceptable ester and ether are group-C(=O)-W to the oxygen or the nitrogen atom in general formula (I), for example.

(In the Formula)

W is acylated by addition of being the group

子を含むアルキル基、アダマンチル、アリールで示される基である) の付加によりアシル化されている。特に好ましいエステルは、アダマントエート及びパルミトエートである。さらに本発明の化合物はまた一般式(I)で示される化合物の直鎖または分枝鎖のアルキルエーテル及びアリールエーテルも含む。

【0013】

薬学的に許容される塩としては、例えばナトリウム塩、カリウム塩、リチウム塩等のごときアルカリ金属塩、カルシウム塩、マグネシウム塩等のごときアルカリ土類金属塩、アンモニウム塩、エチルアミン塩、トリエチルアミン塩、ジエタノールアミン塩、トリエタノールアミン塩、ジシクロヘキシルアミン塩、ジメチルアミノエタノール塩、アルギニン塩またはエチレンジアミン塩等のごときアミン塩が挙げられる。さらに、塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩等のごとき無機酸塩、シュウ酸塩、コハク酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、メタンスルホン酸塩等のごとき有機酸塩が挙げられる。これらの塩は、通常的手段で生成させることができ、例えば、塩が不溶な溶媒または媒質中で、あるいは真空乾燥または凍結乾燥によって除去でき

shown by the alkyl group containing one to 20 carbon atoms, the adamantyl, and an aryl.

Especially preferable ester is an adamantate and palmitate.

Furthermore, the compound of this invention also contains the linear or branched alkyl ether and arylether of the compound also shown with general formula (I).

[0013]

As a pharmacologically acceptable salt, like amine salts, such as like alkaline-earth-metal salt, such as like alkali metal salts, such as a sodium salt, potassium salt, and lithium salt, a calcium salt, and magnesium salt, an ammonium salt, ethylamine salt, triethylamine salt, diethanolamine salt, triethanolamine salt, dicyclohexylamine salt, dimethylamino ethanol salt, arginine salt, or ethylenediamine salt, are mentioned, for example.

Furthermore, like organic-acid salt, such as like inorganic acid salts, such as hydrochloride, a hydrobromide, a sulfate, and a phosphate, oxalate, a succinic acid salt, maleate, fumaric-acid salt, and methanesulfonic acid salt, is mentioned.

It can form these salt by letting the compound which it can let form with the usual means, for example, has salt in the form of a free acid or a base in the unnecessary solvent, a medium, or vacuum-drying or solvent like water removable therefore freeze-dried react with 1 equivalent weight or the suitable base more than it, and an acid, or exchanging the ion of the present salt

る水のような溶媒中で、遊離の酸または塩基の形にある化合物を、1等量またはそれ以上の適当な塩基や酸と反応させるか、適当なイオン交換樹脂にて、現在の塩のイオンを他のイオンに交換することにより生成させることができる。

【0014】

以下、本発明に記載されている様々な語の意味及び範囲の説明を記す。アルキル基は、1から20個の炭素原子を有する環状、分枝鎖状または直鎖状の炭化水素基を示す。例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、第3級ブチル、ペンチル、ヘキシル、イソヘキシル、オクチル、イソオクチル、デシル、ノナデシル基等が挙げられる。

【0015】

アルコキシ基は、一般に酸素原子を経て結合したアルキル基を示し、例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、第3級ブトキシ基等を挙げることができる。アリール基は、一般に6から12個の炭素原子を有する芳香族基を示し、例えばフェニル、ナフチル、ビフェニル基等が挙げられる。アシル基は、式 $-C(=O)-W$ (式中、Wは1から20個

for another ion with a suitable ion exchange resin.

[0014]

Hereafter, it describes the implication of various words described by this invention, and explanation of the range.

An alkyl group shows the ring which has one to 20 carbon atoms, and a branched or linear hydrocarbon group.

For example, a methyl, the ethyl, a propyl, an isopropyl, butyl, tertiary butyl, a pentyl, a hexyl, an iso hexyl, an octyl, an isooctyl, a decyl, a nona decyl group, etc. are mentioned.

[0015]

Generally an alkoxy group shows the alkyl group connected passing through the oxygen atom, for example, it can mention a methoxy, an ethoxy, propoxy, an isopropoxy, a butoxy, a tertiary butoxy group, etc.

An aryl group shows the aromatic group which generally has six to 12 carbon atoms, for example, a phenyl, a naphthyl, a biphenyl group, etc. are mentioned.

An acyl group is formula- $C(=O)-W$.

(In the Formula, W is the alkyl group an aryl group, and an alkoxy group which contains one

の炭素原子を含むアルキル基、アリール基、アルコキシ基である)で示される基であり、例えば、アセチル、ベンゾイル、アニソイル、フランカルボニル基などが挙げられる。ハロゲン、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素を挙げることができる。

【0016】

ヒドロキシ基の保護基としては、エーテル系保護基、アシル系保護基、シリル系保護基、アセタール系保護基が挙げられる。エーテル系保護基は、一般に、ヒドロキシ基の酸素原子にアルキル基、アリール基が結合しヒドロキシ基を保護したもので、例えば、メチルエーテル、第3級ブチルエーテル、アリルエーテル、ベンジルエーテル、トリチルエーテル、メトキシベンジルエーテル、ジメトキシトリチルエーテル基などが挙げられる。

【0017】

アシル系保護基は、一般にヒドロキシ基の酸素原子にアシル基が結合しヒドロキシ基を保護したもので、例えば、アセチル、トリフルオロアセチル、ベンゾイル、アニソイル基等が挙げられる。シリル系保護基は、一般にヒドロキシ基の酸素原子にシリル原子を経てアルキル基及び

to 20 carbon atoms) it is the group shown as above.

For example, acetyl, a benzoyl, an anisoyl, a furan carbonyl group, etc. are mentioned.

Halogen can mention a fluorine, chlorine, a bromine, and an iodine.

[0016]

As a protecting group of a hydroxyl group, an ether type protecting group, an acyl type protecting group, a silyl type protecting group, and an acetal type protecting group are mentioned.

An ether type protecting group is what the alkyl group and the aryl group connected with the oxygen atom of a hydroxyl group, and generally protected the hydroxyl group, and a methyl ether, a tertiary butyl ether, an allylether, a benzyl ether, trityl ether, a methoxy benzyl ether, a dimethoxy trityl ether group, etc. are mentioned, for example.

[0017]

An acyl type protecting group is what the acyl group generally connected with the oxygen atom of a hydroxyl group, and protected the hydroxyl group, and acetyl, trifluoro acetyl, a benzoyl, an anisoyl group, etc. are mentioned, for example.

A silyl type protecting group is what the alkyl group and the aryl group generally connected with the oxygen atom of a hydroxyl group

アリール基が結合してヒドロキシ基を保護したもので、例えば、第3級ブチルジメチルシリル、トリメチルシリル、トリエチルシリル、第3級ブチルジフェニルシリル、トリイソプロピルシリル基等が挙げられる。

【0018】

アセタール系保護基は、2つのヒドロキシ基を1つの保護基で同時に保護するもので、例えば、イソプロピリデン、エチリデン、メチリデン、ベンジリデン等が挙げられる他、1つのヒドロキシ基のみを保護するテトラヒドロピラニル、メトキシメチル基等も挙げられる。核酸塩基とは、プリン塩基とピリミジン塩基に大別でき、プリン塩基は含窒素2環式複素環に包含され、代表的なものは、天然プリン類、アデニン（または6-アミノプリン）、ヒポキサンチン（または6-ヒドロキシプリン）、グアニン（2-アミノ-6-オキソプリン）が含まれる。これらの化合物は、天然または合成起原のものであり、化学的、生化学的または酵素学的方法を単独または組み合わせて用いることにより単離または製造される。

【0019】

ピリミジン塩基は含窒素単環式複素環に包含され、代表的なも

passing through the silyl atom, and protected the hydroxyl group, and a tertiary butyl dimethyl silyl, trimethyl silyl, a triethyl silyl, a tertiary butyldiphenyl silyl, a triisopropyl silyl group, etc. are mentioned, for example.

[0018]

An acetal type protecting group protects two hydroxyl groups simultaneously by one protecting group.

For example, an isopropylidene, the ethylidene, a methylidene, a benzylidene, etc. are mentioned, and also the tetrahydro pyranil, a methoxymethyl- group, etc. which protect only one hydroxyl group are mentioned.

With the nucleic acid base, it can divide roughly into a purine base and the pyrimidine base, and a purine base is included by nitrogen-containing bicyclic heterocycle, as for a typical thing, natural purine, adenine (or 6-aminopurine), the hypoxanthine (or 6-hydroxypurine), and guanine (2-amino -6- oxo purine) are contained. These compounds are nature or the synthetic origin.

It isolates or manufactures chemical, biochemical, or by using the enzymatic method individually or in combination.

[0019]

The pyrimidine base is included by nitrogen-containing monocyclic heterocycle, as

のは、天然ピリミジン類、シトシン（４－アミノ－２－オキソピリミジン）、ウラシル（２，４－ジオキソピリミジン）、５－メチルシトシン（４－アミノ－５－メチル－２－オキソピリミジン）及びチミン（５－メチル－２，４－ジオキソピリミジン）が含まれる。また、ここで使用されているピリミジンという語は、母骨格の置換による誘導体または修飾された部分、例えば、４－エトキシ－５－メチル－２－オキソピリミジン、４－イソプロポキシ－５－メチル－２－オキソピリミジン及び５－メチル－２－オキソピリミジンなどを含む。これらの化合物は、天然または合成起源のものであり、化学的、生化学的または酵素学的方法を単独または組み合わせて用いることにより単離または製造される。

for a typical thing, natural pyrimidine, the cytosine (4-amino -2- oxo pyrimidine), uracil (2, 4-dioxo pyrimidine), 5-methyl cytosine (4-amino -5- methyl-2-oxo pyrimidine), and the thymine (5-methyl-2,4-dioxo pyrimidine) are contained.

Moreover, a word called the pyrimidine currently used here contains the derivatization by the substitution of a mother skeleton or the modified part, for example, the 4-ethoxy- 5-methyl-2-oxo pyrimidine, the 4-isopropoxy- 5-methyl-2-oxo pyrimidine, the 5-methyl-2-oxo pyrimidine, etc. These compounds are nature or the synthetic origin.

It isolates or manufactures chemical, biochemical, or by using the enzymatic method individually or in combination.

【 0 0 2 0 】

本発明によれば、一般式（Ⅰ）の新規な 4'-メチルヌクレオシド誘導体は、一般式(II)

[0020]

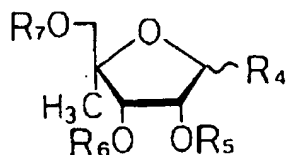
According to this invention, new 4'-methyl nucleoside derivative of general formula (I) is General formula (II).

【 0 0 2 1 】

[0021]

【化 7】

[FORMULA 7]



【 0 0 2 2 】

〔式中、 R_4 は、アシルオキシ基またはハロゲンであり、 R_5 、 R_6 および R_7 は、同一かまたは異なり適当なヒドロキシ基の保護基である〕で示される糖と、核酸塩基またはアシル基で保護された核酸塩基を、シリル化体経由で、またはそのまま反応させ、必要ならばヒドロキシ基の保護基を除去し、さらに必要ならば公知の方法によりデオキシ化体、2重結合体、リン酸化体への誘導をすることにより製造される。

[0022]

[In the Formula, R_4 is an acyloxy group or halogen. R_5 , R_6 and R_7 are the saccharide which is the same or different and is shown by] which is the protecting group of a suitable hydroxyl group, and the nucleic acid base protected by the nucleic acid base or an acyl group, it is the silylating body course or makes it react as it is.

If required, it will remove the protecting group of a hydroxyl group, furthermore, if required, it will manufacture by carrying out a derivative on the deoxy-ized body, the double-bond body, and the phosphorylation body by the method of public knowledge.

【 0 0 2 3 】

一般式 (II) で示される糖類は新規であり、同化合物は一般式 (III)

[0023]

The sugars shown with General formula (II) is new.

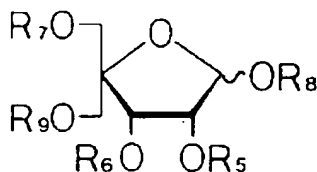
This compound is General formula (III).

【 0 0 2 4 】

[0024]

【化 8】

[FORMULA 8]



【0025】

〔式中、 R_5 、 R_6 、 R_7 および R_8 は、同一かまたは異なり適当なヒドロキシ基の保護基であり R_9 は、適当なヒドロキシ基の保護基かまたは水素である〕で表される化合物を、 R_9 が水素である場合、すでに公知の方法によりデオキシ化するか、または R_9 が適当なヒドロキシ基の保護基である場合、 R_9 のみを選択的に脱保護し、デオキシ化することにより製造することができる。

[0025]

[In the Formula, R_5 , R_6 , R_7 and R_8 are the same or different and are the protecting group of the suitable hydroxyl group, and R_9 is the protecting group of a suitable hydroxyl group or hydrogen], by deoxy-izing the compound expressed in the above by the method of already public knowledge when R_9 is hydrogen, or by de-protecting and deoxy-izing R_9 only selectively when R_9 is the protecting group of a suitable hydroxyl group, it can manufacture

【0026】

一般式(III)の化合物は部分的に公知である。以下、本発明の製造方法を詳しく説明する。最終生成物(I)は、一般式(II)で示される糖から、すでに公知の方法によって製造される。すなわち、核酸塩基またはアシル基で保護された核酸塩基を、例えば、ヘキサメチルジシラザンとトリメチルクロシラン中で加熱還流することによりシリル化体へと誘導し、一般式(II)で示される糖と縮合剤、例えば、シアニ化水銀、無水塩化第二スズ、無水塩化アルミニウム、過塩素酸銀、トリフルオロメタンスルホン酸トリメチルシリル、トリフルオロメタンスルホン酸トリエチルシリル、過塩素酸トリメ

[0026]

The compound of General formula (III) is public knowledge partially.

Hereafter, it demonstrates the manufacturing method of this invention in detail.

A final product (I) is already manufactured by the method of public knowledge from the saccharide shown with General formula (II).

Namely, nucleic acid base protected by the nucleic acid base or an acyl group, for example, it derives to the silylating body by heat-refluxing in a hexamethyldisilazane and a trimethylchlorosilane, it is obtained at reacting in the presence of Lewis' acids, such as saccharide which is shown in General formula (II), condensing-agent, for example, mercury cyanide, anhydrous stannic-chloride, anhydrous aluminium chloride, and perchloric-acid silver, trifluoro methanesulfonic acid trimethyl silyl, a trifluoro methanesulfonic acid triethyl silyl,

チルシリル、トリメチルシリル
ノナフレート等のルイス酸の存在下に反応して得られる。使用する糖及び核酸塩基の種類によって、不活性溶媒、例えば、アセトニトリル、1, 2-ジクロロエタン、ベンゼン、トルエン、ジクロロメタン等が適当な溶媒として使用される。反応温度は、 -20°C ~ 150°C 程度が好ましく、原料や生成化合物の種類によって適宜選択される。[フォルブルゲン等、ケミシェ・ベリヒテ(Chem. Ber.) 114、1234 頁 (1981 年)、フォルブルゲン等、ジャーナル・オブ・オーガニック・ケミストリー (J. Org.Chem.) 39、3654 頁 (1974 年)、39、3660 頁 (1974 年)]。また、化合物(II)がハロゲン化糖である場合(一般式(II)の式中、 R_4 がハロゲンである場合)、核酸塩基またはアシル基で保護された核酸塩基と、例えば、水素化ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム等の適当な塩基の存在下、必要ならばクラウンエーテル等を添加し、アセトニトリル、ジメチルホルムアミド等の溶媒中で反応させることでも得られる。反応温度は、 -20°C ~ 150°C 程度が好ましく、原料や生成化合物の種類によって適宜選択される。[ラマサミー等、テトラヘドロン・レター (Tetrahedron Lett.) 28、5107

perchloric-acid trimethyl silyl, and a trimethyl-silyl nonaflate.

An inert solvent, for example, the acetonitrile, 1,2- dichloroethane, benzene, toluene, a dichloromethane, etc. are used as suitable solvent by the kind of the saccharide to be used and nucleic acid base.

The -20°C - 150°C (degree C) degree of reaction temperature is desirable, and it is suitably chosen by the kind of a raw material or formation compound.

[39 or 3654 pages (J.Org.Chem.) (1974) of journal-of organic chemistries, such as 114 or 1234 page (1981) of Chem.Ber., full bull genes, etc., such as a full bull gene, 39 or 3660 pages (1974)]

Moreover, when compound (II) is halogenated saccharide (when R_4 is halogen in General formula (II)), if required, it will add the nucleic acid base protected by the nucleic acid base or an acyl group a crown ether etc. in the presence of suitable bases, such as a sodium hydride, potassium carbonate, and a cesium carbonate, for example, also making it react in solvent, such as acetonitrile and a dimethylformamide, is acquired.

The -20°C - 150°C (degree C) degree of reaction temperature is desirable, and it is suitably chosen by the kind of a raw material or formation compound.

[34 or 2286 pages (J.Med.Chem.) of journal-of medicinal chemistries, such as 28 or 5107 pages (Tetrahedron Lett.) (1987) of tetrahedron letters, such as Lahmat Samii, and Kim]

(1991), .

頁 (1987 年)、キム等、ジャーナル・オブ・メディシナル・ケミストリー (J. Med. Chem.) 34、2286 頁、(1991 年)]。

【0027】

デオキシ化の方法は、公知の方法 [バートン等、ジャーナル・オブ・ケミカル・ソサイエティ・パーキントランスアクション・I (J. Chem. Soc. Perkin. I) 1574 頁 (1975 年)]、すなわち、デオキシ化するヒドロキシ基を有する糖と、例えば、クロロチオノギ酸フェニル、チオカルボニルジイミダゾール等を、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、ジクロロメタン等の溶媒中で、ジメチルアミノピリジン、ピリジン等の塩基の存在下に反応させるか、または、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、ジクロロメタン等の溶媒中、二硫化炭素、ヨウ化メチル、イミダゾール等を、水素化ナトリウム等の塩基の存在下に反応させ、フェノキシチオカルボニル誘導体、チオカルボニルイミダゾール誘導体、メチルジチオカルボネート誘導体、イミダゾリルジチオカルボネート誘導体等へ導いた後、トルエン、ベンゼン等の溶媒中で、水素化トリブチルスズ等のラジカル還元剤とアゾビスイソブチロニトリル等のラジカル発生剤の存在

[0027]

The method of deoxy-izing is journal-oves [such as a method [burton of public knowledge,] chemical society Parkin trans action, and I (J.Chem.Soc.Perkin.I) page 1574 (1975)], that is, for example, it lets a chlorothio formate phenyl, a thiocarbonyl diimidazole, etc. react in the presence of bases, such as a dimethylamino pyridine and a pyridine, in solvent, such as acetonitrile, tetrahydrofuran, and a dichloromethane, or lets carbon disulfide, methyl iodide, an imidazole, etc. react in the presence of bases, such as a sodium hydride, among solvent, such as acetonitrile, tetrahydrofuran, and a dichloromethane, with the saccharide which has the hydroxyl group which it deoxy-izes.

After leading to the phenoxy thiocarbonyl derivative, the thiocarbonyl imidazole derivative, the methyl dithio carbonate derivative, the imidazolyl dithio carbonate derivative, etc., it manufactures in solvent, such as toluene and benzene, by reducing in the presence of radical reducer, such as hydrogenation tributyl tin, and radical generating agents, such as an azobisisobutyronitril.

Moreover, if it leads to halogenation (for example, an iodination, chlorinated, and bromination) or a sulfonic-acid ester (for example, methanesulfonic acid ester, toluenesulfonic acid ester, trifluoro sulfonate) by

下に還元することにより製造される。また、デオキシ化するヒドロキシ基を公知の方法によりハロゲン化（例えば、ヨウ素化、臭素化、塩素化）、または、スルホン酸エステル体（例えばメタンスルホン酸エステル、トルエンスルホン酸エステル、トリフルオロスルホン酸エステル）に導き、適当な還元剤、例えば、水素化リチウムアルミニウム、水素化ホウ素ナトリウム、スーパーハイドライド、水素化トリブチルスズ等の存在下、必要ならば、アゾビスイソブチロニトリル等を添加し、還元することにより製造される。

【0028】

2重結合体は、すでに公知の方法に従い製造することができる。代表的な公知の方法としては、白上等「ジャーナル・オブ・オーガニック・ケミストリー」(J. Org. Chem.) 53、5170 頁 (1988 年)、マンスリー等「ジャーナル・オブ・オーガニック・ケミストリー」(J. Org. Chem.) 54、4780 頁 (1989 年)、リン等「テトラヘドロン・レター」(Tetrahedron Lett.) 31、3829 頁 (1990 年) 等が挙げられる。

【0029】

リン酸化は、すでに公知の方法に従い、ピリジン中、クロルリ

the method of public knowledge of the hydroxyl group which it deoxy-izes and is required in the presence of suitable reducer, for example, lithium-hydride aluminum, sodium borohydride, a super hydride, and hydrogenation tributyl tin etc. an azobisisobutyronitril etc.

It manufactures by adding the above and reducing.

[0028]

According to the method of public knowledge, it can already manufacture the double-bond body. As the method of typical public knowledge Shiragami and others "journal-of - organic - chemistry" (J.Org.Chem.) 53, 5170 pages (1988), a monthly, etc. "journal-of - organic - chemistry" (J.Org.Chem.) 54, 4780 pages (1989), a phosphorus, etc. "tetrahedron letter" (Tetrahedron Lett.) 31, 3829 etc. pages (1990), etc. are mentioned.

[0029]

Phosphorylation is already manufactured by letting a chloro phosphoric-acid diester (a

ン酸ジエステル（ジベンジル、ジフェニルエステル）を作用させることにより製造される。代表的な公知の方法としては、5'-モノリン酸エステルは、今井等「ジャーナル・オブ・オーガニック・ケミストリー」(J. Org. Chem.) 34、1547 頁（1969 年）に記載された方法を用い、母体ヌクレオシドから出発して製造される。また、5'-トリリン酸エステルは、ボード等「ジャーナル・オブ・ジ・アメリカン・ケミカル・ソサイエティー」(J. Am. Chem. Soc) 87、1785 頁（1965 年）に記載された方法を用い、モノホスフェートから出発して製造される。

【0030】

一般式（I）で示されるエステルの製造方法は、ピリジン中、式（I）で示される化合物及び触媒（例えば4-ジメチルアミノピリジン）に、そのまま、あるいは溶媒（例えばジクロロメタン、ジクロロエタンなど）中、付加させるアシル基の適当な酸塩化物（例えばアダマンタンカルボン酸クロリド、パルミチン酸クロリド、イソプロピオン酸クロリド）を滴下することにより、化合物（I）の薬学的に許容されるエステルを製造する。

【0031】

dibenzyl, diphenyl ester) act among a pyridine according to the method of public knowledge.

As the method of typical public knowledge a 5'-mono-phosphoric acid ester, Imai etc. "journal-of - organic using - chemistry" (J.Org.Chem.) 34 and the method described by 1547 pages (1969), it leaves a base nucleoside and manufactures.

Moreover, 5'-tri phosphoric acid ester, Board etc. "journal-of di- American - chemical using - society" (J.Am.Chem.Soc) 87 and the method described by 1785 pages (1965), it leaves a mono-phosphate and manufactures.

[0030]

The compound and catalyst (for example, 4-dimethylamino pyridine) the manufacturing method of the ester shown with general formula (I) is indicated to be by formula(I) among a pyridine, as it is, or it manufactures pharmacologically acceptable ester of a compound (I) among the solvent (for example, a dichloromethane, dichloroethane, etc.) by adding dropwise the suitable oxychloride (for example, an adamantane carboxylic acid chloride, a palmitic-acid chloride, an iso propionic-acid chloride) of the acyl group to add.

[0031]

かくして得られる縮合物は、反応混合物から通常分離精製手段、例えば、抽出、濃縮、中和、濾過、再結晶、カラムクロマトグラフィー、薄層クロマトグラフィー等の手段を用いることによって単離、精製することができる。縮合物は必要であるならば、塩酸、トリフルオロ酢酸、キ酸等を用いた酸処理、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、ナトリウムメトキシド、飽和アンモニアメタノール等のアルカリ処理、パラジウム黒、パラジウム炭素、酸化白金等の金属触媒を使用した接触還元をはじめとする公知の方法によって脱保護を行い、希望する生成物を得ることができる。

【0032】

本発明の新規な式(I)の化合物、またはその塩及びエステル、エーテルから成る4'-メチルヌクレオシド誘導体は、医薬中の活性化合物として使用される。この新規な活性化合物は、通常の方法で、不活性な、無毒性で薬学的に適当な賦形剤、または溶剤を用いて、通常配合剤、例えば錠剤、カプセル、糖衣剤、丸薬、細粒剤、顆粒剤、エアロゾル、シロップ、乳化液、懸濁剤及び液剤にすることができる。治療に有効な化合物は、それぞれの場合、配合剤全体に対

The condensates obtained by carrying out to write are separation-and-refinement means usual from a reaction mixture, for example, it can isolate and purify by using means, such as extraction, concentration, neutralization, filtration, recrystallization, column chromatography, and thin layer chromatography. If the condensate is required, it can perform de-protection by the method of public knowledge including the catalytic reduction which uses the metal catalyst of an alkali treatment of the acid treatment and sodium hydroxide using the hydrochloric acid, a trifluoroacetic acid, formate, etc., potassium hydroxide, a sodium methoxide, saturated-ammonia-methanol, etc., palladium-black, a palladium-carbon, a platinum oxide, etc., and can obtain the product to wish.

[0032]

The 4'-methyl nucleoside derivative which constitutes of the compound of the new formula(I) of this invention or its salt and ester, and ether is used as an active compound in a pharmaceutical.

This new active compound is the usual method, and inactive, it can make it a compounding ingredient, for example, a tablet, a capsule, a glycoalyx agent, a pill, a fine granule, the granule, aerosol, sirup, emulsification liquid, a usual suspension agent, and a usual liquid agent using the suitable excipient or a bathing agent that it is non-toxic and pharmacologically. It can let a compound effective in a treatment in each case, exist so that about 0.5 or 90weight%

して、約 0.5 ないし 90 重量%の濃度、すなわち上述した治療を達成するのに十分な量を含むように存在させることができる。配合剤は、例えば活性化合物を溶媒及び／または賦形剤で、もし適当ならば乳化剤及び／または懸濁剤を用いて増量して製造される。稀釈剤として水を使用する場合は、もし適当ならば、補助溶剤として有機溶剤を使用することもできる。補助剤として、例えば水、非毒性有機溶剤、例えばパラフィン（例えば石油留分）、植物油（例えば落花生油、胡麻油）及びアルコール類（例えばエタノール及びグリセリン）、賦形剤、例えば粉末にした天然鉱物（例えばクレー、アルミナ、タルク及びチョーク）、粉末状合成鉱物（例えば高度分散性シリカ及び珪酸塩）、糖類（例えばショ糖、ラクトース及びデキストロース）、乳化剤（例えばポリオキシエチレン脂肪酸エステル及びポリオキシエチレン脂肪酸アルコールエーテル、アルキルスルホン酸塩、アールスルホン酸塩）、懸濁剤（例えばリグニン亜硫酸廃棄液、メチルセルロース、澱粉及びポリビニールピロリドン）及び滑剤（例えばステアリン酸マグネシウム、タルク、ステアリン酸及びラウリル硫酸ナトリウム）が挙げられる。

of concentration, i.e., sufficient quantity to attain the treatment mentioned above, may be included to the whole compounding ingredient.

For example, compounding ingredients are the solvent and/or excipient, and if suitable, using an emulsifier and/or a suspension agent, it will increase and will manufacture an active compound.

If suitable when using water as a dilution agent, it can also use the organic solvent as auxiliary solvent.

As an adjuvant, they are water and a non-toxicity organic solvent (for example, petroleum distillate), for example, a paraffin, for example, a vegetable oil (for example, the peanut oil, a sesame oil) and alcohol (for example, ethanol and glycerol)

The excipient (for example, clay, an alumina, a talc, and a choke), for example, the powdered natural mineral, a powder-form composition mineral (for example, a height dispersible silica and a silicate), sugars (for example, sucrose)

A lactose and a dextrose, an emulsifier (for example, polyoxyethylene fatty acid ester and polyoxyethylene fatty-acid alcohol ether)

Alkyl-sulfonic-acid salt, an aryl sulfonate, a suspension agent (for example, lignin sulfurous-acid scrap liquid, the methylcellulose, a starch, and polyvinyl pyrrolidone), and a lubricating agent (for example, the magnesium stearate, a talc, a stearic acid, and sodium lauryl sulfate) are mentioned.

【0033】

投与は通常の方法、好ましくは経口で用いられるか、または非経口的にも投与される。その特別な場合、経舌的にまたは静脈内に行うこともできる。注射用媒体としては、特に水を使用し、これは注射溶液で常用の安定化剤、溶解補助剤及び／または緩衝液を含有する。このような添加剤は、例えば酒石酸塩緩衝液、ホウ酸塩緩衝液、エタノール、ジメチルスルホキシド、錯化剤（例えばエチレンジアミンテトラ酢酸）、粘度調整のための高分子ポリマー（例えば液状ポリエチレンオキシド）または水素化ソルビタンのポリエチレン誘導体である。経口投与の場合、特に水性懸濁剤の場合、矯味矯臭剤あるいは着色剤を先に挙げた補助剤とともに活性化化合物に添加することができる。

【0034】

投与量は投与経路のほか、受容者の年齢、健康状態及び体重、病気の程度、同時に、場合により実施される他の治療の種類、治療の頻度及び所望の作用の種類に依存する。通例、1日用量は、活性化化合物 0.01～150mg/体重 kg である。所望の結果を得るためには、通例 1.5～75 及び好ましくは 5～30mg/kg が 1

[0033]

An administration is the usual method, preferably it is used orally or a parenteral also administers.

In the special case, it can also carry out that it is sublingual or intravenously.

Particularly as a medium for injection, it uses water, this contains a stabilizer, a solubilizing agent, and/or buffer in ordinary use with an injection solution.

Such an additive agent is a polymeric polymer (for example, liquid polyethylene oxide) for tartrate buffer, borate buffer, ethanol, the dimethyl sulfoxide, a complex agent (for example, ethylenediamine tetra acetic acid), and viscosity adjustment, or the polyethylene derivative of a hydrogenation sorbitan, for example.

In oral administration, particularly in the case of an aqueous suspension agent, it can add a flavoring agent or the tincture to an active compound with the adjuvant mentioned previously.

[0034]

It depends for a dosage on an acceptance person's besides an administration route age, state of health and a body weight, the sick degree, the kind of other treatment simultaneously implemented by a case, the frequency of a treatment, and the kind of desired effect.

Usually, one daily dose is active compound 0.01-150 mg [/body] pile kg.

It is usually in order to obtain a desired result.

日当たり 1 回または数回の使用で有効である。

It attains 1.5-75 and, preferably 5 to 30 mg/kg is effective at use of 1 time per day, or several times.

【 0 0 3 5 】

[0035]

【発明の効果】

本発明によれば、医薬品として有用で新規な式 (I) の化合物、またはその塩及びエステル、エーテルから成る 4'-メチルヌクレオシド誘導体を提供することができる。

[ADVANTAGE OF THE INVENTION]

According to this invention, it can provide the 4'-methyl nucleoside derivative which constitutes of the compound of formula(I) useful as a pharmaceutical, and new or its salt and ester, and ether.

【 0 0 3 6 】

[0036]

【実施例】

以下、本発明を実施例により具体的に説明するが、本発明の範囲がこれに限定されるものではない。

[EXAMPLES]

Hereafter, an Example specifically demonstrates this invention.

The range of this invention is not limited to this.

【実施例 1】

3, 5-ジベンジル-4-ヒドロキシメチル-1, 2-イソプロピリデン- α -D-リボフラノース
3-ベンジル-4-ヒドロキシメチル-1, 2-イソプロピリデン- α -D-リボフラノース (40.6 g) を N, N-ジメチルホルムアミド (DMF 350ml) に溶解し、-9℃で水素化ナトリウム (5.3g) を徐々に加えた。得られた溶液を同温度で 30 分攪拌後、臭化ベンジル (15.7ml)

[EXAMPLE 1]

3,5-dibenzyl-4-hydroxymethyl-1,2-

isopropylidene- (alpha)-D-ribofuranose

It dissolves the 3-benzyl- 4-hydroxymethyl -1,2-isopropylidene- (alpha)-D-ribofuranose (40.6g) in,N,N-dimethylformamide (DMF 350 ml), it added the sodium hydride (5.3g) gradually by -9(degree C).

They are after 30-minute churning and a benzyl bromide (15.7 ml) at the same temperature about the obtained solution. It was added dropwise.

It stirs a reaction mixture further for 1 hour, it flowed into ice water.



を滴下した。反応混合物を、さらに1時間攪拌し、氷水に注いだ。水層を酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を水洗後、乾燥

(MgSO₄)し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン:酢酸エチル=4:1) により精製し、3, 5-ジベンジル-4-ヒドロキシメチル-1, 2-イソプロピリデン- α -D-リボフラノース (34.8 g, 66%) を無色油状物として得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm ; J(Hz)) : 7.32(m, 10H, Ph), 5.80(d, J=3.7, 1H, 1), 4.79(d, J=12, 1H, PhCH₂), 4.65(dd, J=3.7, 5.4, 1H, 2), 4.55(d, J=11, 1H, PhCH₂), 4.51(d, J=12, 1H, PhCH₂), 4.47(d, J=11, 1H, PhCH₂), 4.29(d, J=5.4, 1H, 3), 3.95(d, J=12, 1H, 6), 3.85(d, J=12, 1H, 6), 3.61(d, J=11, 1H, 5), 3.56(d, J=11, 1H, 5), 1.65(s, 3H, CH₃), 1.36(s, 3H, CH₃)。

【0037】

実施例2 3, 5-ジベンジル-4-ヨードメチル-1, 2-イソプロピリデン- α -D-リボフラノース

実施例1で得られた油状物 (33.6g)をトルエン(800ml)とアセトニトリル(400ml)に溶解し、イミダゾール (22.9g)、トリフェニルホスフィン(88.1g)

Ethyl acetate extracts an aqueous layer, drying after rinsing the ethyl acetate layer (carrying out MgSO₄)

It evaporated.

Column chromatography on silica gel (n-hexane:ethyl acetate = 4:1) purifies a residue, it obtained the 3,5- dibenzyl- 4-hydroxymethyl -1,2- isopropylidene- (alpha)-D-ribofuranose (34.8g, 66%) as a colorless oily substance.

¹H-NMR(CDCl₃) (delta) (ppm;)

J(Hz): 7.32 (m, 10H, Ph), 5.80 (d, J= 3.7, 1H, 1); 4.79 (d, J=12, 1H, PhCH₂), 4.65 (dd, J= 3.7, 5.4, 1H, 2))

4.55 (d, J=11, 1H, PhCH₂), 4.51 (d and J=12, 1H, PhCH₂), 4.47 (d, J=11, 1H, PhCH₂), 4.29 (d)))))

J= 5.4, 1H, 3, 3.95 (d, J= 12, 1H, 6), 3.85 (d, J= 12, 1H, 6), 3.61 (d, J= 11, 1H, 5), 3.56 (d, J= 11, 1H, 5), 1.65(s, 3H, CH₃), 1.36(s, 3H, CH₃).

[0037]

Example 2 3,5- dibenzyl- 4-iodomethyl -1,2- isopropylidene- (alpha)-D-ribofuranose

It dissolves the oily substance (33.6g) obtained in Example 1 in toluene (800 ml) and acetonitrile (400 ml), imidazole (22.9g) It added triphenylphosphine (88.1g) and iodine (32.0g), and heat-refluxed for 72 hours.

It cools a reaction mixture to room temperature, benzene washed in the sodium-thiosulfate

とヨウ素(32.0g)を加え72時間加熱還流した。反応液を室温まで冷却し、ベンゼンで希釈後、チオ硫酸ナトリウム水溶液で洗浄した。有機層を乾燥(MgSO₄)、減圧濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン:酢酸エチル=5:1)により精製し、3,5-ジベンジル-4-ヨードメチル-1,2-イソプロピリデン- α -D-リボフラノース(33.8g、79%)を無色油状物として得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm ; J(Hz)) : 7.30(m, 10H, Ph), 5.72(d, J=3.7, 1H, 1), 4.73(d, J=12, 1H, PhCH₂), 4.60(dd, J=3.7, 4.9, 1H, 2), 4.59(d, J=12, PhCH₂), 4.54(d, J=12, 1H, PhCH₂), 4.48(d, J=12, 1H, PhCH₂), 4.25(d, J=4.9, 1H, 3), 3.95(d, J=11, 1H, 6), 3.56(d, J=10, 1H, 5), 3.48(d, J=10, 1H, 5), 3.46(d, J=11, 1H, 6), 1.62(s, 3H, CH₃), 1.32(s, 3H, CH₃)。

【0038】

実施例3 3,5-ジベンジル-1,2-イソプロピリデン-4-メチル- α -D-リボフラノース水素化トリブチルスズ(24.7g)と2,2'-アゾビスイソブチロニトリル(AIBN 1.40g)のトルエン(300ml)溶液を60℃

aqueous solution after dilution.

The drying (MgSO₄) and evaporation back purifies an organic layer, and column chromatography on silica gel (n-hexane:ethyl acetate = 5:1) purifies a residue, 3,5-dibenzyl-4-iodomethyl-1,2-isopropylidene-(α)-D-ribofuranose (33.8g, 79%) It obtained as a colorless oily substance.

¹H-NMR(CDCl₃) (δ) (ppm; J(Hz): 7.30 (m, 10H, Ph), 5.72 (d, J= 3.7, 1H, 1), 4.73 (d, J=12, 1H, PhCH₂), 4.60 (dd, J= 3.7, 4.9, 1H, 2)) 4.59 (d, J=12, PhCH₂), 4.54 (d and J=12, 1H, PhCH₂), 4.48 (d, J=12, 1H, PhCH₂), 4.25 (d))) J= 4.9, 1H, 3, 3.95 (d, J= 11, 1H, 6), 3.56 (d, J= 10, 1H, 5), 3.48 (d, J= 10, 1H, 5), 3.46 (d, J= 11, 1H, 6), 1.62(s, 3H, CH₃), 1.32(s, 3H, CH₃).

【0038】

Example 3 3,5-dibenzyl-1,2-isopropylidene-4-methyl-(α)-D-ribofuranose Hydrogenation tributyl tin (24.7g) It heats toluene (300 ml) solution of a 2,2'-azobisisobutyronitril (AIBN 1.40g) at 60 degrees C, toluene (100 ml) solution of the oily substance (21.7g) obtained in Example 2 was

に加熱し、実施例 2 で得られた油状物 (21.7 g) のトルエン (100ml) 溶液を滴下した。反応液を 16 時間加熱還流し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン:酢酸エチル = 7:1) で精製し、3, 5-ジベンジル-1, 2-イソプロピリデン-4-メチル- α -D-リボフラノース (14.7 g, 90%) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm ; J(Hz)) : 7.30(m, 10H, Ph), 5.73(d, J=4.2, 1H, 1), 4.76(d, J=12, 1H, PhCH₂), 4.61(dd, J=4.2, 5.1, 1H, 2), 4.56(d, J=12, PhCH₂), 4.50(d, J=12, 1H, PhCH₂), 4.43(d, J=12, 1H, PhCH₂), 4.08(d, J=5.1, 1H, 3), 3.37(d, J=11, 1H, 5), 3.23(d, J=11, 1H, 5), 1.62(s, 3H, CH₃), 1.39(s, 3H, CH₃), 1.33(s, 3H, CH₃)。

【0039】

実施例 4 1, 2-ジアセチル-3, 5-ジベンジル-4-メチル- β -D-リボフラノース 実施例 3 で得られた油状物 (14.0g) を酢酸 (200ml) に溶解し、室温で無水酢酸 (22.4ml) と濃硫酸 (190 μ l) を加え 16 時間攪拌した。反応液を氷水に注ぎ、クロロホルムで抽出した。クロ

added dropwise.

It heat-refluxes a reaction mixture for 16 hours, it evaporated.

It purifies the obtained residue with column chromatography on silica gel (n- hexane:ethyl acetate = 7:1), it obtained the 3,5- dibenzyl- 1,2-isopropylidene- 4-methyl-(alpha)-D-ribofuranose (14.7g, 90%) as a colorless oily substance.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ (delta) (ppm;) J(Hz): 7.30 (m, 10H, Ph), 5.73 (d, J= 4.2, 1H, 1), 4.76 (d, J=12, 1H, PhCH₂), 4.61 (dd, J= 4.2, 5.1, 1H, 2)) 4.56 (d, J=12, PhCH₂), 4.50 (d and J=12, 1H, PhCH₂), 4.43 (d, J=12, 1H, PhCH₂), 4.08 (d))))) J= 5.1, 1H, 3, 3.37 (d, J= 11, 1H, 5), 3.23 (d, J= 11, 1H, 5), 1.62(s, 3H, CH₃), 1.39(s, 3H, CH₃), 1.33(s, 3H, CH₃).

[0039]

Example 4 1,2- diacetyl- 3,5- dibenzyl- 4-methyl- (beta)-D-ribofuranose

It dissolves the oily substance (14.0g) obtained in Example 3 in an acetic acid (200 ml), at room temperature, it added acetic anhydride (22.4 ml) and strong sulfuric acid (190 microliter), and stirred for 16 hours.

It filled ice water with the reaction mixture, and chloroform extracted.

ロホルム層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および水で洗浄し、無水硫酸マグネシウム (MgSO_4) で乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン:酢酸エチル=5:1) で精製し、1,2-ジアセチル-3,5-ジベンジル-4-メチル- β -D-リボフラノース (12.6 g, 81%) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm ; J(Hz)) : 7.29(m, 10H, Ph), 6.09(s, 1H, 1), 5.34(d, J=5.1, 1H, 2), 4.62(d, J=12, 1H, PhCH₂), 4.49(d, J=12, 1H, PhCH₂), 4.47(d, J=12, 1H, PhCH₂), 4.43(d, J=12, 1H, PhCH₂), 4.30(d, J=5.1, 1H, 3), 3.39(d, J=10, 1H, 5), 3.32(d, J=10, 1H, 5), 2.10(s, 3H, Ac), 1.84(s, 3H, Ac), 1.31(s, 3H, CH₃).

【0040】

実施例5 N⁶-ベンゾイル-2'-アセチル-3',5'-ジベンジル-4'-メチルアデノシン N⁶-ベンゾイルアデニン (300ml) のヘキサメチルジシラザン (14ml) 懸濁液にトリメチルクロロシラン (0.72ml) を加え一晩加熱還流した。過剰のヘキサメチルジシラザンを減圧濃縮し、得られた残渣と実施例4

A saturated sodium-hydrogen aqueous solution and water wash a chloroform layer, it evaporated after drying by anhydrous-magnesium-sulphate (MgSO_4).

It purifies a residue with column chromatography on silica gel (n-hexane:ethyl acetate = 5:1), 1,2-diacetyl-3,5-dibenzyl-4-methyl-(β)-D-ribofuranose (12.6g, 81%) It obtained as a colorless oily substance.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ (δ) (ppm;)

J(Hz): 7.29 (m, 10H, Ph), 6.09 (s, 1H, 1), 5.34 (d, J= 5.1, 1H, 2), 4.62 (d and J=12, 1H, PhCH₂), 4.49 (d, J=12, 1H, PhCH₂), 4.47 (d, J=12, 1H, PhCH₂), 4.43 (d, J=12, 1H, PhCH₂), 4.30 (d, J= 5.1, 1H, 3)), 3.39 (d, J= 10, 1H, 5), 3.32 (d, J= 10, 1H, 5), 2.10 (s, 3H, Ac), 1.84 (s, 3H, Ac), 1.31(s, 3H, CH₃).

[0040]

Example 5 N⁶-benzoyl-2'-acetyl-3',5'-dibenzyl-4'-methyl adenosine Hexamethyldisilazane of N⁶-benzoyl adenine (300 ml) (14 ml) It is a trimethylchlorosilane to a suspension. (0.72 ml) In addition, it heat-refluxed overnight.

It evaporates an excess hexamethyldisilazane, the obtained residue and oily substance obtained in Example 4 (400 mg) 1,2-dichloroethane (20 ml) It added the

で得られた油状物 (400mg) を 1, 2-ジクロロエタン (20ml) に溶解後、無水塩化第 2 スズ (160 μ l) を加えた。この溶液を 60°C で 4 時間加熱攪拌し、1, 2-ジクロロエタンで希釈後、炭酸水素ナトリウム水溶液を加え 15 分攪拌した。得られた溶液をセライトを用い濾過し、有機層を分離後、水層をさらにクロロホルムで抽出した。有機層を合わせ、無水硫酸マグネシウム (MgSO₄) で乾燥、減圧濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム : メタノール : 酢酸エチル : n-ヘキサン = 50 : 1 : 20 : 10) で精製し、N⁶-ベンゾイル-2'-アセチル-3', 5'-ジベンジル-4'-メチルアデノシン (400mg, 71%) を淡黄色油状物として得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm ; J(Hz)) : 9.21(br, 1H, NH), 8.76(s, 1H, 2), 8.36(s, 1H, 8), 8.02(d, J=7.1, 2H, Ph), 7.52(m, 3H, Ph), 7.32(m, 10H, Ph), 6.36(d, J=4.2, 1H, 1'), 5.89(dd, J=4.2, 5.4, 1H, 2'), 4.62(d, J=11, 1H, PhCH₂), 4.55(d, J=5.4, 1H, 3'), 4.51(d, J=11, 1H, PhCH₂), 4.49(d, J=12, 1H, PhCH₂), 4.44(d, J=12, 1H, PhCH₂), 3.56(d, J=10, 1H, 5'), 3.37(d, J=10, 1H, 5'), 2.10(s, 3H, Ac), 1.35(s, 3H, CH₃)。

anhydrous stannic chloride (160 microliter) after melting.

It heat-stirs this solution at 60 degrees C for 4 hours, by 1,2- dichloroethane, after dilution, it added the sodium-hydrogen aqueous solution and stirred for 15 minutes.

It filtrates the obtained solution using cerite, chloroform extracted the aqueous layer further after separating an organic layer.

It joins an organic layer, column chromatography on silica gel (ethyl acetate: chloroform: methanol : n- hexane = 50:1:20:10) purifies a residue after drying and evaporation by anhydrous-magnesium-sulphate (MgSO₄), it obtained the N⁶ - benzoyl- 2' - acetyl- 3',5'-dibenzyl- 4'-methyl adenosine (400 mg, 71%) as a pale yellow oily substance.

¹H-NMR(CDCl₃) (delta) (ppm;)

J(Hz): 9.21 (br, 1H, NH), 8.76 (s, 1H, 2), 8.36 (s, 1H, 8), 8.02 (d, J= 7.1, 2H, Ph), 7.52 (m, 3H, Ph), 7.32 (m, 10H, Ph), 6.36 (d, J= 4.2, 1H, 1'), 5.89 (dd, J= 4.2, 5.4, 1H, 2'), 4.62 (d and J=11, 1H, PhCH₂), 4.55 (d, J= 5.4, 1H, 3'), 4.51 (d and J=11, 1H, PhCH₂), 4.49 (d, J=12, 1H, PhCH₂), 4.44 (d, J=12, 1H, PhCH₂), 3.56 (d, J= 10, 1H, 5'), 3.37 (d, J= 10, 1H, 5'), 2.10 (s, 3H, Ac), 1.35(s, 3H, CH₃).



【0041】

実施例6 4'-メチルアデノシン

実施例5で得られた油状物(370mg)を飽和アンモニア-メタノール溶液(25ml)に溶解し、室温で16時間攪拌した。得られた反応溶液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール:酢酸エチル:n-ヘキサン=20:2:15:5)で精製し、3',5'-ジベンジル-4'-メチルアデノシン(280mg, 99%)を無色結晶として得た。3',5'-ジベンジル-4'-メチルアデノシン(270mg)を液体アンモニア(30ml)に懸濁し、金属ナトリウム(70mg)を加えて40℃で10分間攪拌した。得られた溶液に塩化アンモニウムを加え、過剰のアンモニアを留去した。残渣を分取用薄層クロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール=4:1)により精製し、4'-メチルアデノシン(113mg, 68%)を無色結晶として得た。

¹H-NMR(D₂O) δ (ppm ; J(Hz)) : 8.18(s, 1H, 2), 8.09(s, 1H, 8), 5.90(d, J=7.3, 1H, 1'), 4.88(dd, J=7.3, 5.4, 1H, 2'), 4.21(d, J=5.4, 1H, 3'), 3.56(s, 2H, 5'), 1.19(s, 3H, CH₃)。

[0041]

Example 6 4'-methyl adenosine

It dissolves the oily substance (370 mg) obtained in Example 5 in a saturated-ammonia-methanol solution (25 ml), it stirred at room temperature for 16 hours.

It evaporates the obtained reaction solution, it purifies a residue with column chromatography on silica gel (ethyl acetate: chloroform: methanol : n- hexane = 20:2:15:5), it obtained 3' and the 5'-dibenzyl- 4'-methyl adenosine (280 mg, 99%) as colorless crystallization.

It suspends 3' and the 5'-dibenzyl- 4'-methyl adenosine (270 mg) in liquid ammonia (30 ml), metallic sodium (70 mg) In addition, it stirred for 10 minutes at -40 degrees C.

It added the ammonium chloride to the obtained solution, and distilled excess ammonia.

The thin layer chromatography for an aliquoting (chloroform: methanol =4:1) purifies a residue, it obtained the 4'-methyl adenosine (113 mg, 68%) as colorless crystallization.

¹H-NMR(D₂O) (delta) (ppm;)

J(Hz): 8.18 (s, 1H, 2), 8.09 (s, 1H, 8), 5.90 (d, J= 7.3, 1H, 1'), 4.88 (dd, J= 7.3, 5.4, 1H, 2'), 4.21 (d, J= 5.4, 1H, 3'), 3.56 (s, 2H, 5'), 1.19(s, 3H, CH₃).

【0042】

実施例7 2'-アセチル-3', 5'-ジベンジル-4'-メチル-β-D-リボフラノシルチミンチミン (3.0g) のヘキサメチルジシラザン (50ml) 懸濁液にトリメチルクロロシラン (1.5ml) を加え一晩加熱還流した。過剰のヘキサメチルジシラザンを減圧濃縮し、得られた残渣と実施例4で得られた油状物 (5.1g) を1, 2-ジクロロエタン (50ml) に溶解後、トリフルオロ酢酸トリエチルシリル (4.0ml) の1, 2-ジクロロエタン (10ml) 溶液を加えた。この溶液を室温で2時間攪拌し、クロロホルムで希釈後、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウム (MgSO₄) で乾燥、減圧濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム: メタノール: 酢酸エチル: n-ヘキサン = 50: 1: 20: 10) で精製し、2'-アセチル-3', 5'-ジベンジル-4'-メチル-β-D-リボフラノシルチミン (5.4g, 91%) を無色結晶として得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm ; J(Hz)): 8.49(br, 1H, NH), 7.52(s, 1H, 2), 7.33(m, 10H, Ph), 6.20(d, J=4.6, 1H, 1'), 5.38(dd, J=4.6, 5.9, 1H, 2'), 4.63(d, J=12, 1H, PhCH₂),

[0042]

Example 7 2'-acetyl- 3',5'-dibenzyl-4'-methyl- (beta)-D-ribofuranosyl thymine

It added trimethylchlorosilane (1.5 ml) to hexamethyldisilazane (50 ml) suspension of thymine (3.0g), and heat-refluxed overnight.

It evaporates an excess hexamethyldisilazane, it added 1 of a trifluoroacetic-acid triethyl silyl (4.0 ml), and 2-dichloroethane (10 ml) solution after dissolving the obtained residue and the oily substance (5.1g) obtained in Example 4 in 1,2- dichloroethane (50 ml).

It stirs this solution at room temperature for 2 hours, chloroform washed in the sodium-hydrogen aqueous solution after dilution.

It is an anhydrous magnesium sulphate (column chromatography on silica gel (ethyl acetate: chloroform: methanol : n- hexane = 50:1:20:10), purifying a residue after drying and evaporation by MgSO₄)) about an organic layer.

It obtained the 2'-acetyl- 3',5'-dibenzyl-4'-methyl- (beta)-D-ribofuranosyl thymine (5.4g, 91%) as colorless crystallization.

¹H-NMR(CDCl₃) (delta) (ppm;)

J(Hz): 8.49 (br, 1H, NH), 7.52 (s, 1H, 2), 7.33 (m, 10H, Ph), 6.20 (d, J= 4.6, 1H, 1'), 5.38 (dd, J= 4.6, 5.9, 1H, 2'), 4.63 (d and J=12, 1H, PhCH₂), 4.48(m, 3H, PhCH₂), 4.31 (d, J= 5.9, 1H, 3'))

3.61 (d, J= 10, 1H, 5'), 3.38 (d, J= 10, 1H, 5'), 2.11 (s, 3H, Ac), 1.51(s. 3H, CH₃), 1.28(s, 3H, CH₃).

4.48(m, 3H, PhCH₂), 4.31(d, J=5.9, 1H, 3'), 3.61(d, J=10, 1H, 5'), 3.38(d, J=10, 1H, 5'), 2.11(s, 3H, Ac), 1.51(s, 3H, CH₃), 1.28(s, 3H, CH₃).

【0043】

実施例 8 4'-メチル-β-D-リボフラノシルチミン

実施例 7 で得られた油状物 (3.7g) を飽和アンモニア-メタノール溶液 (150ml) に溶解し、室温で 16 時間攪拌した。得られた溶液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム：メタノール：酢酸エチル：n-ヘキサン=40：1：30：10) で精製し、3', 5'-ジベンジル-4'-メチル-β-D-リボフラノシルチミン (3.3g, 98%) を無色結晶として得た。

【0044】

3', 5'-ジベンジル-4'-メチル-β-D-リボフラノシルチミン (2.3g) をメタノール (300ml) に溶解し、パラジウム-黒 (1.0g) 触媒を加え水素ガス気流下で攪拌した。触媒を濾過し、減圧濃縮後、メタノールから再結晶し、4'-メチル-β-D-リボフラノシルチミン (1.3g, 93%) を無色結晶として得た。
¹H-NMR(D₂O) δ (ppm ; J(Hz)) : 7.65(s, 1H, 2), 5.97(d, 4.50(dd, J= 6.4, 5.9, 1H, 2'), 4.21 (d, J= 5.9,

【0043】

Example 8 4'-methyl- (beta)-D-ribofuranosyl thymine

It dissolves the oily substance (3.7g) obtained in Example 7 in a saturated-ammonia-methanol solution (150 ml), it stirred at room temperature for 16 hours.

It evaporates the obtained solution, it purifies a residue with column chromatography on silica gel (ethyl acetate: chloroform: methanol : n-hexane = 40:1:30:10), it obtained 3' and the 5'-dibenzyl- 4'-methyl- (beta)-D-ribofuranosyl thymine (3.3g, 98%) as colorless crystallization.

【0044】

It dissolves 3' and the 5'-dibenzyl- 4'-methyl- (beta)-D-ribofuranosyl thymine (2.3g) in methanol (300 ml), palladium- black (1.0g) It added the catalyst and stirred under the hydrogen gas air current.

It filtrates a catalyst, it recrystallizes from methanol after evaporation, it obtained the 4'-methyl- (beta)-D-ribofuranosyl thymine (1.3g, 93%) as colorless crystallization.

¹H-NMR(D₂O) (delta) (ppm; J(Hz): 7.65 (s, 1H, 2), 5.97 (d, J= 6.4, 1H, 1), 4.50 (dd, J= 6.4, 5.9, 1H, 2'), 4.21 (d, J= 5.9,

J=6.4, 1H, 1), 4.50(dd, J=6.4, 1H, 3'), 3.62 (s, 2H, 5'), 1.89(s, 3H, CH₃), 1.27(s, 5.9, 1H, 2'), 4.21(d, J=5.9, 1H, 3H, CH₃).
 3'), 3.62(s, 2H, 5'), 1.89(s, 3H, CH₃), 1.27(s, 3H, CH₃).

【 0 0 4 5 】

実施例 9 2'-アセチル-3', 5'-ジベンジル-4'-メチルウリジン

実施例 7 と同様に反応と処理を行い、ウラシル(320mg) と実施例 4 で得られた油状物 (910mg) とから 2'-アセチル-3', 5'-ジベンジル-4'-メチルウリジン (950mg, 93%) を無色結晶として得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm ; J(Hz)) : 8.95(br, 1H, NH), 7.49(d, J=8.1, 1H, 6), 7.32(m, 10H, Ph), 6.20(d, J=4.6, 1H, 1'), 5.75(d, J=8.1, 1H, 5), 5.38(dd, J=4.6, 5.9, 1H, 2'), 4.62(d, J=11, 1H, PhCH₂), 4.51(d, J=11, 1H, PhCH₂), 4.49(d, J=11, 1H, PhCH₂), 4.43(d, J=11, 1H, PhCH₂), 4.31(d, J=5.9, 1H, 3'), 3.61(d, J=10, 1H, 5'), 3.38(d, J=10, 1H, 5'), 2.10(s, 3H, Ac), 1.28(s, 3H, CH₃).

[0045]

Example 9 2'-acetyl- 3',5'-dibenzyl- 4'-methyl uridine

It performed reaction and treatment like Example 7, and obtained the 2'-acetyl- 3',5'-dibenzyl- 4'-methyl uridine (950 mg, 93%) from uracil (320 mg) and the oily substance (910 mg) obtained in Example 4 as colorless crystallization.

¹H-NMR(CDCl₃) (delta) (ppm;) J(Hz)): 8.95(br, 1H, NH), 7.49(d, J=8.1, 1H, 6), 7.32(m, 10H, Ph), 6.20(d, J=4.6, 1H, 1'), 5.75(d, J=8.1, 1H, 5), 5.38 (dd, J= 4.6, 5.9, 1H, 2'), 4.62 (d, J=11, 1H, PhCH₂), 4.51 (d, J=11, 1H, PhCH₂), 4.49 (d, J=11, 1H, PhCH₂), 4.43 (d, J=11, 1H, PhCH₂), 4.31(d, J=5.9, 1H, 3'), 3.61(d, J=10, 1H, 5'), 3.38(d, J=10, 1H, 5'), 2.10(s, 3H, Ac), 1.28(s, 3H, CH₃).

【 0 0 4 6 】

実施例 10 4'-メチルウリジン
 実施例 8 と同様に反応と処理を行い、4'-メチルウリジン (330mg, 82%) を無色結晶として得た。(メタノール-エーテル

[0046]

Example 10 4'-methyl uridine

It performed reaction and treatment like Example 8, and obtained the 4'-methyl uridine (330 mg, 82%) as colorless crystallization.

(From methanol-ether to recrystallization)

から再結晶)

¹H-NMR(D₂O) (delta) (ppm;)

¹H-NMR(D₂O) δ (ppm ; J(Hz): 7.35 (d, J= 8.1, 1H, 6), 5.96 (d, J= 6.4, 1H, 1'), 5.85 (d, J= 8.1, 1H, 5), 4.49 (dd, J= 6.4, 5.96(d, J=6.4, 1H, 1'), 5.85(d, 5.9, 1H, 2'), 4.21 (d, J= 5.9, 1H, 3'), 3.60 (s, 2H, J=8.1, 1H, 5), 4.49(dd, J=6.4, 5'), 1.26(s, 3H, CH₃).
 5.9, 1H, 2'), 4.21(d, J=5.9, 1H, 3'), 3.60(s, 2H, 5'), 1.26(s, 3H, CH₃) 。

【0047】

実施例 11 3', 5'-ジベンジル
 -2'-デオキシ-4'-メチルア
 デノシン

実施例 6 で得られた 3', 5'-ジ
 ベンジル-4'-メチルアデノシ
 ン(620mg) と 4-(ジメチルア
 ミノ) ピリジン (D M A P
 490mg) のアセトニトリル
 (80ml) 溶液にクロロチオノギ
 酸フェニル(280 μl)を滴下し、室
 温で一晩攪拌した。溶媒を留去
 後、残渣に水を加えクロロホル
 ム抽出し、無水硫酸マグネシウ
 ム(MgSO₄) で乾燥した。減圧濃
 縮後、シリカゲルカラムクロマ
 トグラフィー (クロロホルム:
 メタノール: 酢酸エチル: n-
 ヘキサン=20: 2: 15: 5) で
 精製し、3', 5'-ジベンジル-2'
 -フェノキシチオカルボニル-
 4'-メチルアデノシン(600mg、
 75%) を淡黄色油状物として得
 た。

[0047]

Example 11 3',5'-dibenzyl- 2'- deoxy-
 4'-methyl adenosine

3',5'-dibenzyl- 4'-methyl adenosine (620 mg)
 and 4-(dimethylamino) pyridine obtained in
 Example 6 (DMAP 490 mg) Acetonitrile
 (80 ml) A chlorothio formate phenyl (280
 microliter) is added dropwise at a solution, it
 stirred at room temperature overnight.

It adds and carries out the chloroform extraction
 of the water to a residue after distilling the
 solvent, it was dried with anhydrous
 magnesium sulphate (MgSO₄).

It purifies after evaporation with column
 chromatography on silica gel (ethyl acetate:
 chloroform: methanol: n- hexane = 20:2:15:5),
 it obtained 3' and the 5'-dibenzyl- 2'-phenoxy
 thiocarbonyl -4'- methyl adenosine (600 mg,
 75%) as a pale yellow oily substance.

【0048】

水素化トリブチルスズ(584mg)

[0048]

Hydrogenation tributyl tin (584 mg) Toluene

と 2, 2'-アゾビスイソブチロニトリル (AIBN 160mg) のトルエン (30ml) 溶液を 60℃ に加熱し、3', 5'-ジベンジル-2'-フェノキシチオカルボニル-4'-メチルアデノシン (600mg) のトルエン(15ml)溶液を滴下した。反応液を5時間加熱還流し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム: メタノール: 酢酸エチル: n-ヘキサン=20: 2: 15: 5) で精製し、3', 5'-ジベンジル-2'-デオキシ-4'-メチルアデノシン(140mg、31%)を淡黄色油状物として得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm ; J(Hz)) : 8.33(s, 1H, 2), 8.17(s, 1H, 8), 7.33(m, 10H, Ph), 6.42(dd, J=6.4, 5.9, 1H, 1'), 5.56(br, 2H, NH₂), 4.61(d, J=12, 1H, PhCH₂), 4.56(d, J=12, 1H, PhCH₂), 4.51(d, J=12, 2H, PhCH₂), 4.41(t, J=5.9, 1H, 3'), 3.59(d, J=10, 1H, 5'), 3.46(d, J=10, 1H, 5'), 2.70(m, 2H, 2'), 1.33(s, 3H, CH₃)。

【0049】

実施例 12 2'-デオキシ-4'-メチルアデノシン
3', 5'-ジベンジル-2'-デオキシ-4'-メチルアデノシン (140mg)を液体アンモニア (14ml) に懸濁し、金属ナトリウ

of a 2,2'-azobisisobutyronitril (AIBN 160 mg) (30 ml) It heats a solution at 60 degrees C, 3' and toluene (15 ml) solution of the 5'-dibenzyl-2'-phenoxy thiocarbonyl -4'- methyl adenosine (600 mg) were added dropwise.

It heat-refluxes a reaction mixture for 5 hours, it evaporated.

It purifies the obtained residue with column chromatography on silica gel (ethyl acetate: chloroform: methanol : n- hexane = 20:2:15:5), it obtained the 3',5'-dibenzyl- 2 '- deoxy-4'-methyl adenosine (140 mg, 31%) as a pale yellow oily substance.

¹H-NMR(CDCl₃) (delta) (ppm;) J(Hz): 8.33 (s, 1H, 2), 8.17 (s, 1H, 8), 7.33 (m, 10H, Ph), 6.42 (dd, J= 6.4, 5.9) 1H, 1', 5.56(br, 2H, NH₂), 4.61 (d and J=12, 1H, PhCH₂), 4.56 (d, J=12, 1H, PhCH₂), 4.51 (d))) J=12, 2H, PhCH₂), 4.41 (t, J= 5.9, 1H, 3'), 3.59 (d, J= 10, 1H, 5'), 3.46 (d, J= 10, 1H, 5'), 2.70 (m, 2H, 2'), 1.33(s, 3H, CH₃).

[0049]

Example 12 2 '- deoxy- 4'-methyl adenosine
It is liquid ammonia about the 3',5'-dibenzyl- 2 '- deoxy- 4'-methyl adenosine (140 mg). (14 ml) It suspends, metallic sodium (50 mg) In addition, it stirred for 10 minutes at -40 degrees C.

ム (50mg) を加え -40°C で 10 分間攪拌した。得られた溶液に塩化アンモニウムを加え、過剰のアンモニアを留去した。残渣を分取用薄層クロマトグラフィー (クロロホルム : メタノール = 7 : 1) により精製し、4'-メチルアデノシン (28mg、34%) を淡黄色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{D}_2\text{O})$ δ (ppm ; J(Hz)) : 8.27(s, 1H, 2), 8.14(s, 1H, 8), 6.39(m, 1H, 1'), 4.61(m, 1H, 3'), 3.63(s, 2H, 5'), 2.92(m, 1H, 2'), 2.62(m, 1H, 2'), 1.26(s 3H, CH_3)。

【 0 0 5 0 】

実施例 13 3', 5'-ジベンジル-4'-メチルチミジン

実施例 11 と同様に反応と処理を行い、3', 5'-ジベンジル-4'-メチルチミジン (240mg、41%) を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm ; J(Hz)) : 8.27(br, 1H, NH), 7.66(d, J=1.2, 1H, 2), 7.32(m, 10H, Ph), 6.27(t, J=6.1, 1H, 1'), 4.62(d, J=12, 1H, PhCH_2), 4.56(d, J=12, 1H, PhCH_2), 4.52(d, J=12, 1H, PhCH_2), 4.46(d, J=12, 1H, PhCH_2), 4.29(dd, J=5.6, 6.6, 1H, 3'), 3.65(d, J=10, 1H, 5'), 3.49(d, J=10, 1H, 5'), 2.51(ddd, J=5.6, 6.6, 14, 1H, 2'), 2.26 (ddd, J= 5.9, 6.6, 14, 1H, 2'), 1.55(s, 3H, CH_3), 1.26(s, 3H, CH_3)。

It added the ammonium chloride to the obtained solution, and distilled excess ammonia.

The thin layer chromatography for an aliquoting (chloroform: methanol =7:1) purifies a residue, 4'-methyl adenosine (28 mg, 34%) It obtained as a pale yellow powder.

$^1\text{H-NMR}(\text{D}_2\text{O})$ (delta) (ppm;) J(Hz): 8.27 (s, 1H, 2), 8.14 (s, 1H, 8), 6.39 (m, 1H, 1'), 4.61 (m, 1H, 3'), 3.63 (s, 2H, 5'), 2.92 (m, 1H, 2'), 2.62 (m, 1H, 2'), 1.26(s 3H, CH_3).

[0050]

Example 13 3', 5'-dibenzyl- 4'-methyl thymidine

It performed reaction and treatment like Example 11, and obtained 3' and the 5'-dibenzyl- 4'-methyl thymidine (240 mg, 41%) as a pale yellow oily substance.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ (delta) (ppm;) J(Hz)):8.27(br, 1H, NH), 7.66(d, J=1.2, 1H, 2), 7.32(m, 10H, Ph), 6.27(t, J=6.1, 1H, 1'), 4.62 (d, J=12, 1H, PhCH_2)) 4.56 (d, J=12, 1H, PhCH_2)) 4.52 (d, J=12, 1H, PhCH_2)) 4.46 (d, J=12, 1H, PhCH_2)) 4.29(dd, J=5.6, 6.6, 1H, 3'), 3.65(d, J=10, 1H, 5'), 3.49(d, J=10, 1H, 5'), 2.51(ddd, J=5.6, 6.6, 14, 1H, 2'), 2.26 (ddd, J= 5.9, 6.6, 14, 1H, 2'), 1.55(s, 3H, CH_3), 1.26(s, 3H, CH_3).

J=5.6, 6.6, 14, 1H, 2'),
 2.26(ddd, J=5.9, 6.6, 14, 1H,
 2'), 1.55(s, 3H, CH₃), 1.26(s, 3H,
 CH₃).

【0051】

実施例 14 4'-メチルチミジン
 実施例 13 で得られた油状物
 (220mg) をメタノール (40ml)
 に溶解し、パラジウム-黒
 (200mg) 触媒を加え水素ガス
 気流下で攪拌した。触媒を濾過
 し、減圧濃縮後、分取用薄層ク
 ロマトグラフィー (クロロホル
 ム：メタノール=7：1) によ
 り精製し、4'-メチルチミジン
 (30mg、23%) を無色結晶とし
 て得た。

¹H-NMR(D₂O) δ (ppm ;
 J(Hz)) : 7.68(s, 1H, 6), 6.24(m,
 1H, 1'), 4.47(m, 1H, 3'), 3.63(s,
 2H, 5'), 2.47(m, 2H, 2'), 1.89(s,
 3H, CH₃), 1.22(s, 3H, CH₃) 。

【0052】

実施例 15 5'-アセチル-2', 3'-
 ジデヒドロ-3'-デオキシー
 4'-メチルチミジン
 実施例 8 で得られた結晶
 (200mg) をアセトニトリル
 (10ml) に懸濁し、加熱還流下で
 臭化アセチル(350 μl)を滴下し
 た。反応溶液が透明になった後、
 室温まで冷却し、減圧濃縮した。
 残渣をジクロロメタンに溶解
 し、水で洗浄、無水硫酸マグネ

[0051]

Example 14 4'-methyl thymidine

It is methanol about the oily substance (220 mg)
 obtained in Example 13. (40 ml) It dissolves,
 it added the palladium- black (200 mg) catalyst,
 and stirred under the hydrogen gas air current.
 It filtrates a catalyst, the thin layer
 chromatography for an aliquoting (chloroform:
 methanol =7:1) purifies after evaporation,
 4'-methyl thymidine (30 mg, 23%) It obtained
 as colorless crystallization.

¹H-NMR(D₂O) (delta) (ppm;)

J(Hz)): 7.68(s, 1H, 6), 6.24(m, 1H, 1'), 4.47(m,
 1H, 3'), 3.63(s, 2H, 5'), 2.47 (m, 2H, 2'), 1.89(s,
 3H, CH₃), 1.22(s, 3H, CH₃).

[0052]

Example 15 5'-acetyl- 2', 3'- dihydro- 3'-
 deoxy- 4'-methyl thymidine

It is the acetonitrile about crystallization (200
 mg) obtained in Example 8. (10 ml) It
 suspends, the acetyl bromide (350 microliter)
 was added dropwise under heating and reflux.
 After a reaction solution becomes transparent, it
 cools to room temperature, it evaporated.
 It dissolves a residue in a dichloromethane, it
 evaporated after drying by washing and an
 anhydrous magnesium sulphate with water.

シウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をメタノール (25ml) に溶解し、亜鉛-銅合金 (1.0g) を加え室温で 1 時間攪拌した。濾過後、濾液を減圧濃縮し、残渣を分取用薄層クロマトグラフィー (クロロホルム : メタノール : 酢酸エチル : n-ヘキサン = 40 : 1 : 30 : 10) で精製し、5'-アセチル-2', 3'-ジデヒドロ-3'-デオキシ-4'-メチルチミジン (44mg, 25%) を無色結晶として得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm ; J(Hz)) : 7.33(d, J=1.2, 1H, 6), 6.99(dd, J=2.0, 1.2, 1H, 1'), 6.23(dd, J=5.9, 2.0, 1H, 3'), 5.82(dd, J=5.9, 1.2, 1H, 2'), 4.36(d, J=12, 1H, 5'), 4.06(d, J=12, 1H, 5'), 2.09(s, 3H, Ac), 1.92(d, J=1.2, 3H, CH₃), 1.38(s, 3H, CH₃)。

【0053】

実施例 16 2', 3'-ジデヒドロ-3'-デオキシ-4'-メチルチミジン

実施例 15 で得られた結晶 (44mg) を飽和アンモニア-メタノール溶液 (9ml) に溶解し、室温で 16 時間攪拌した。得られた溶液を減圧濃縮し、残渣を分取用薄層クロマトグラフィー (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) で精製し、2', 3'-ジデヒドロ-3'-デオキシ-4'-メ

It is methanol about the obtained residue. (25 ml) It dissolves, zinc-copper alloy (1.0g) It is 1 at room temperature moreover. It carried out time churning.

It evaporates a filtrate after filtration, the thin layer chromatography for an aliquoting (ethyl acetate: chloroform: methanol : n- hexane = 40:1:30:10) purifies a residue, it obtained 5'-acetyl- 2' and the 3'- dihydro- 3'- deoxy- 4'-methyl thymidine (44 mg, 25%) as colorless crystallization.

¹H-NMR(CDCl₃) (delta) (ppm;) J(Hz)): 7.33(d, J=1.2, 1H, 6), 6.99(dd, J=2.0, 1.2, 1H, 1'), 6.23(dd, J=5.9, 2.0, 1H, 3'), 5.82(dd, J=5.9, 1.2, 1H, 2'), 4.36(d, J=12, 1H, 5'), 4.06(d, J=12, 1H, 5'), 2.09(s, 3H, Ac), 1.92 (d, J=1.2, 3H, CH₃), 1.38(s, 3H, CH₃).

[0053]

Example 16 2', 3'- dihydro- 3'- deoxy- 4'-methyl thymidine

Crystallization obtained in Example 15 (44 mg) It dissolves in a saturated-ammonia-methanol solution (9 ml), it stirred at room temperature for 16 hours.

It evaporates the obtained solution, the thin layer chromatography for an aliquoting (chloroform: methanol =10:1) purifies a residue, it obtained 2' and the 3'- dihydro- 3'- deoxy- 4'-methyl thymidine (21 mg, 60%) as colorless crystallization.

チルチミジン (21mg、60%) を
無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6 + \text{D}_2\text{O})$ δ (ppm ; J(Hz)) : 7.30(s, 1H, 6), 6.80(dd, J=2.0, 1.2, 1H, 1'), 6.20(dd, J=5.9, 2.0, 1H, 3'), 5.81(dd, J=5.9, 1.2, 1H, 2'), 3.85(s, 2H, 5'), 1.71(s, 3H, CH_3), 1.35(s, 3H, CH_3) 。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6 + \text{D}_2\text{O})$ (delta) (ppm;) J(Hz)): 7.30(s, 1H, 6), 6.80(dd, J=2.0, 1.2, 1H, 1'), 6.20(dd, J=5.9, 2.0, 1H, 3'), 5.81(dd, J=5.9, 1.2, 1H, 2'), 3.85 (s, 2H, 5'), 1.71(s, 3H, CH_3), 1.35(s, 3H, CH_3).

【0054】

実施例 17 5'-アセチル-2', 3'-ジデヒドロ-3'-デオキシ-4'-メチルチミジン

実施例 8 で得られた結晶 (200mg) をオルトギ酸メチル (2 ml) に懸濁し、トルエンスルホン酸 (11mg) を加え室温で 2 時間攪拌した。反応液にナトリウムメトキシド (3.8mg) を加え、1 時間攪拌した後、減圧濃縮した。得られた残渣を無水酢酸 (5ml) に溶解し、2 時間加熱還流した。反応液を減圧濃縮後、残渣を分取用薄層クロマトグラフィー (クロロホルム：メタノール=酢酸エチル：n-ヘキサン=40：1：30：10) で精製し、5'-アセチル-2', 3'-ジデヒドロ-3'-デオキシ-4'-メチルチミジン (31mg、18%) を無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm ; J(Hz)) : 7.33(d, J=1.2, 1H, 6), 6.99(dd, J=2.0, 1.2, 1H, 1'), 6.23(dd, J=5.9, 2.0, 1H, 3'), 5.82(dd, J=5.9, 1.2, 1H, 2'), 4.36(d, J=12, 1H, 5'), 4.06(d, J=12, 1H, 5'), 2.09 (s, 3H, Ac), 1.92 (d, J=1.2, 3H, CH_3), 1.38(s, 3H, CH_3).

[0054]

Example 17 5'-acetyl- 2', 3'- dihydro- 3'-deoxy- 4'-methyl thymidine

It suspends crystallization (200 mg) obtained in Example 8 in an orthoformic-acid methyl (2 ml), toluenesulfonic acid (11 mg) In addition, it stirred at room temperature for 2 hours.

It evaporated, after adding the sodium methoxide (3.8 mg) to the reaction mixture and stirring for 1 hour.

It dissolves the obtained residue in acetic anhydride (5 ml), it heat-refluxed for 2 hours.

It is the thin layer chromatography for an aliquoting (ethyl acetate: chloroform: methanol = n- hexane = 40:1:30:10) about the residue after evaporating a reaction mixture. It purifies, 5' It obtained - acetyl- 2' and the 3'- dihydro- 3'-deoxy- 4'-methyl thymidine (31 mg, 18%) as colorless crystallization.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ (delta) (ppm;) J(Hz)): 7.33(d, J=1.2, 1H, 6), 6.99(dd, J=2.0, 1.2, 1H, 1'), 6.23(dd, J=5.9, 2.0, 1H, 3'), 5.82(dd, J=5.9, 1.2, 1H, 2'), 4.36(d, J=12, 1H, 5'), 4.06(d, J=12, 1H, 5'), 2.09 (s, 3H, Ac), 1.92 (d, J=1.2, 3H, CH_3), 1.38(s, 3H, CH_3).

5.82(dd, J=5.9, 1.2, 1H, 2'),
4.36(d, J=12, 1H, 5'), 4.06(d,
J=12, 1H, 5'), 2.09(s, 3H, Ac),
1.92(d, J=1.2, 3H, CH₃), 1.38(s,
3H, CH₃) .

THOMSON SCIENTIFIC TERMS AND CONDITIONS

Thomson Scientific Ltd shall not in any circumstances be liable or responsible for the completeness or accuracy of any Thomson Scientific translation and will not be liable for any direct, indirect, consequential or economic loss or loss of profit resulting directly or indirectly from the use of any translation by any customer.

Thomson Scientific Ltd. is part of The Thomson Corporation

Please visit our website: ["www.THOMSONDERWENT.COM"](http://www.THOMSONDERWENT.COM) (English)
["www.thomsonscientific.jp"](http://www.thomsonscientific.jp) (Japanese)